

# Influência da Nacionalidade nos Resultados Obstétricos e Perinatais numa Coorte de Grávidas com Diabetes Gestacional

R. Torres, B. Carrilho, F. Aleixo, T. Rocha, N. Amaral

Serviço de Medicina Materno-Fetal, Maternidade Dr. Alfredo da Costa, Lisboa

## Resumo

**Introdução:** A Diabetes gestacional está associada a complicações maternas e perinatais.

**Objectivo:** Avaliar a influência da nacionalidade nos resultados obstétricos e perinatais em grávidas com Diabetes gestacional.

**Metodologia:** Estudo de todas as gestações simples consecutivas complicadas por Diabetes gestacional, vigiadas na nossa instituição em 2005-09 (n=921). Foram estabelecidos 2 grupos, um de grávidas portuguesas (grupo 1, n=730) e outro de grávidas oriundas de outros países (grupo 2, n=191). Avaliaram-se dados demográficos, factores de risco para Diabetes gestacional, hemoglobina glicosilada, necessidade de insulina, complicações hipertensivas, hidrâmnios, idade gestacional no parto, tipo de parto, peso ao nascer, índice de Apgar, internamento em unidade de cuidados intensivos neonatais e diagnóstico de Diabetes *mellitus* pós-parto. Todas as análises estatísticas foram efectuadas em SPSS 17ª Edição.

**Resultados:** No grupo 2 assistiu-se a um controlo metabólico mais difícil, maior percentagem de hidrâmnios e macrosomia fetal.

**Conclusões:** O controlo metabólico na Diabetes gestacional é diferente em grávidas provenientes de países diferentes. Os hábitos alimentares e religiosos que condicionam a educação nutricional durante a gravidez, associados à barreira linguística podem ser responsáveis pelas diferenças encontradas. Uma maior compreensão dos factores multiculturais com posterior adequação dos cuidados poderá permitir melhores resultados obstétricos e perinatais.

## Abstract

**Introduction:** Gestational diabetes is associated with maternal and perinatal complications.

**Objective:** To evaluate the influence of nationality in obstetric and perinatal outcome in pregnant women with gestational diabetes.

**Methodology:** Cohort study of all consecutive singleton pregnancies complicated by gestational diabetes monitored in our institution in 2005-09 (n=921). We established two groups, one consisting of Portuguese pregnant women (group 1, n=730) and one another of pregnant women from other countries (group 2, n=191). We evaluated demographic data, risk factors for gestational diabetes, glycated hemoglobin, insulin requirements, hypertensive complications, polyhydramnios, gestational age at delivery, mode of delivery, birth weight, Apgar scores, admission in neonatal intensive care unit and Diabetes *mellitus* postpartum. All statistical tests were performed in SPSS 17th Edition.

**Results:** In group 2 the metabolic control was more difficult with more cases of polyhydramnios and fetal macrosomia.

**Conclusions:** Metabolic control in gestational diabetes is different in pregnant women from different countries. Eating habits, religious influence or the language barrier can compromise nutrition education during pregnancy and account for the differences found. An increased understanding of multicultural factors with subsequent adequacy of perinatal care to different socio-economic situations may allow a better obstetric and perinatal outcome.

## INTRODUÇÃO

A gravidez caracteriza-se por ser um estado de insulinoresistência e hiperinsulinemia que pode conduzir ao desenvolvimento de diabetes. Alterações hormonais como níveis elevados de hormona de crescimento, cortisol, lactogénio placentar e progesterona conduzem a uma maior deposição de tecido adiposo, o que associado à diminuição da actividade física e ao aumento da ingesta calórica asseguram a nutrição do feto em desenvolvimento e promovem um estado materno de insulinoresistência. A Diabetes gestacional (DG) é estabelecida quando a função pancreática se torna insuficiente para se sobrepor ao estado de insulinoresistência <sup>(1)</sup>.

A distribuição mundial desta entidade nosológica é muito

heterogénea, estando documentadas diferenças importantes na prevalência da DG consoante a raça ou etnia. Nos Estados Unidos, esta prevalência é mais elevada entre afro-americanos, latinos, nativos americanos e asiáticos <sup>(1)</sup>. Nos últimos anos tem sido reportada uma tendência crescente na incidência de DG, paralelamente a um aumento na idade e peso maternos <sup>(2,3)</sup>.

História familiar de Diabetes *mellitus* (DM), história pessoal de intolerância à glicose, de síndrome do ovário poliquístico <sup>(4-6)</sup> ou obesidade (IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>), idade materna avançada, corticoterapia, um ganho ponderal excessivo durante a gravidez <sup>(7-10)</sup>, um passado obstétrico complicado por macrosomia fetal (> 4000g), malformação congénita ou morte fetal inexplicada são alguns dos factores de risco para o desenvolvimento de DG na gravidez actual.

Investigações recentes vieram demonstrar uma relação linear entre o valor materno de glicemia e o desfecho perinatal e determinaram uma mudança no paradigma do diagnóstico e vigilância destas gestações <sup>(11)</sup>.

As gravidezes complicadas de DG comportam um risco aumentado de morbimortalidade materna e perinatal – macrosomia <sup>(11-14)</sup>, morte fetal <sup>(15-17)</sup>, pré-eclâmpsia <sup>(18-23)</sup>, morbili-

### Correspondência:

Rita Torres

Serviço de Medicina Materno-Fetal

Maternidade Dr. Alfredo da Costa, Lisboa

Rua Viriato

1069-089 Lisboa

Tlm.: 918911260

E-mail: torresrita@gmail.com

dade neonatal<sup>(24,25)</sup> e morbidade a longo-prazo – e requeiram uma vigilância materna e fetal apertada, uma programação cuidadosa da via de parto, uma monitorização dos valores de glicemia intra-parto e cuidados acrescidos de vigilância pós-parto.

No período pós-parto os efeitos hiperglicemiantes da placenta são rapidamente dissipados e a maioria das mulheres volta ao estado pré-concepcional de controlo da glicemia quase instantaneamente<sup>(1,26)</sup>.

A raça ou etnia materna apresenta várias implicações materno-fetais e condiciona, não apenas, o risco de desenvolver DG numa determinada gestação, como o próprio desfecho materno e perinatal<sup>(1,26)</sup>. Neste sentido pretendemos avaliar a influência da nacionalidade nos resultados obstétricos e perinatais em grávidas com DG.

## METODOLOGIA

Foi efectuado um estudo retrospectivo, de coorte, de todas as gestações simples consecutivas complicadas por DG, com vigilância e parto na nossa instituição entre 2005 e 2009 (n=921). Os *outcomes* primários avaliados foram o controlo metabólico, a presença de complicações hipertensivas, hidrâmnios, macrosomia, morte fetal e a necessidade de internamento neonatal em unidade de cuidados intensivos (UCIN). Os *outcomes* secundários foram a ocorrência de parto por cesariana, síndrome de dificuldade respiratória (SDR) e intolerância à glicose na prova de tolerância à glicose oral pós-parto.

O diagnóstico de DG foi estabelecido de acordo com o protocolo em vigor à data de realização do estudo – prova de rastreio com 50g de glicose e realização subsequente de uma prova de diagnóstico nos casos de glicemia aos 60 minutos superior a 140mg/dL. O diagnóstico era determinado pela presença de dois valores iguais ou superiores a 90, 180, 155 e 140 mg/dL aos 0, 60, 120 e 180 minutos, respectivamente, na prova de sobrecarga com 100g de glicose oral. Após o diagnóstico de DG todas as grávidas foram encaminhadas e vigiadas na Consulta de Diabetes e Gravidez (CDG).

O controlo metabólico foi avaliado à data de entrada na consulta de CDG e no último trimestre da gravidez através de vários parâmetros: valor de HbA1c, necessidade de iniciar insulina, o número de tomas de insulina e a soma total de insulina administrada.

As complicações hipertensivas foram definidas de acordo com as orientações do ACOG. Hipertensão gestacional (HG) definia situações de tensão arterial sistólica (TAS) superior ou igual a 140mmHg ou de tensão arterial diastólica (TAD) superior ou igual a 90mmHg em duas determinações consecutivas com um intervalo superior a 6 horas, na segunda metade da gravidez e na ausência de proteinúria. Pré-eclâmpsia (PE) designava os casos de HG associada a uma proteinúria superior a 300mg/dl em duas determinações consecutivas com um intervalo superior a 6 horas. Eclâmpsia (E) designava os casos ocorrência de convulsões no contexto de patologia hipertensiva gestacional.

A presença de hidrâmnios foi definida ecograficamente mediante um índice de líquido amniótico superior a 24.

A macrosomia fetal, que pode ser definida de formas muito diversas consoante os autores, foi definida por um peso ao nascer superior a 4000g. Os casos em que o peso ao nascer era superior ao percentil 90 do peso para a idade gestacional foram definidos como recém-nascidos grandes para a idade gestacional (GIG).

O diagnóstico de síndrome de dificuldade respiratória (SDR) foi estabelecido na presença de uma dificuldade respiratória progressiva de instalação precoce em relação ao parto, acompanhada de alterações radiográficas.

Todas as mulheres foram esclarecidas para a necessidade de realizar uma prova de tolerância à glicose oral pós-parto e encaminhadas para uma consulta de revisão pós-parto. Desta forma, seis a oito semanas após o parto era efectuada uma prova de tolerância à glicose oral com 75g de glicose, onde o diagnóstico de anomalia da glicemia em jejum era estabelecido perante valores de glicemia entre 110 e 125mg/dL, inclusive. A anomalia da tolerância à glicose oral era ditada pela associação de uma glicemia em jejum inferior a 126mg/dL com uma glicemia às 2 horas entre 140 e 199mg/dL, inclusive. DM procedia da presença de uma glicemia em jejum superior ou igual a 126mg/dL ou de uma glicemia 2 horas após a ingestão da solução açucarada superior ou igual a 200mg/dL.

Os dados maternos, fetais e neonatais foram obtidos de uma base de dados pré-existente. A nacionalidade das grávidas foi obtida através do programa informático de registo na nossa instituição, SONHO®.

Foram excluídas as grávidas sem informação referente à nacionalidade, com DM prévia à gravidez, sem parto na nossa instituição ou sem dados maternos ou perinatais.

Foram estabelecidos 2 grupos, um constituído por grávidas portuguesas (grupo 1, n=730) e outro por grávidas oriundas de outros países (África, América do Sul, Ásia e Europa – grupo 2, n=191). Os dados demográficos, factores de risco para DG, a categoria do aumento ponderal na gravidez de acordo com o “Institute of Medicine” (2009) e a necessidade de instituir insulino-terapia foram avaliados e comparados usando o teste do  $\chi^2$ . HbA1c, necessidade de insulina, complicações hipertensivas, hidrâmnios, idade gestacional (IG) no parto, tipo de parto, peso ao nascer, índice de Apgar, internamento em unidade de cuidados intensivos neonatais (UCIN), macrosomia fetal e diagnóstico de DM na reclassificação pós-parto foram avaliados e comparados usando os testes  $\chi^2$  e Mann-Whitney. Todas as análises estatísticas foram efectuadas em SPSS 17ª Ed. Os resultados foram considerados estatisticamente significativos se para  $\alpha=0,05$  o valor p fosse inferior a 0,05.

## RESULTADOS:

No período analisado foram vigiadas na CDG da Maternidade Dr. Alfredo da Costa (MAC) 921 gravidezes simples consecutivas. Setenta e nove por cento tinha nacionalidade portuguesa (Grupo 1, n=730) e vinte e um porcen-

**Quadro I** - Distribuição da nacionalidade das mulheres, com gestações simples, vigiadas na CDG da MAC entre 2005 e 2009.

Nacionalidade	N	%
Portuguesa	730	79,3
Europa	2	0,2
Brasil	49	5,3
Europa-Leste	22	2,4
África	94	10,5
América Sul	2	0,2
Ásia	19	2,1
Total	921	100

**Quadro II** - Caracterização sócio-demográfica dos diferentes grupos.

Características	Grupo 1	Grupo 2	p-value
N	730	191	
Idade	33,32	32,72	0,086
Escolaridade média (anos)	12,26	10,71	<0,001
Escolaridade > 9 anos	81,6%	71,2%	0,001
IMC > 30 (%)	23,3	25,7	0,494
Nulíparas (%)	47,0	36,6	0,011
Familiares 1º grau com DM (%)	42,2	39,8	0,301
DG em gravidez anterior (%)	13,5	8	0,043
Macrossomia fetal anterior (%)	6,1	11,7	0,008
Aumento ponderal médio	11,56	12,11	0,333

IMC – índice de massa corporal, DM – Diabetes mellitus, DG – Diabetes gestacional

**Quadro III** - Caracterização da DG em cada um dos grupos.

	Grupo 1	Grupo 2	p-value
N	730	191	
IG diagnóstico DG (semanas)	30,42 ± 5,63	30,12 ± 7,42	0,440
Insulinoterapia (%)	17,8	18,5	0,320
HbA1c (Média ± DP)	4,92 ± 1,13	5,02 ± 1,21	0,001

IG – idade gestacional, DG – Diabetes gestacional, HbA1c – Hemoglobina glicosilada

**Quadro IV** - Dose e número de administrações diárias de insulina necessárias para o controlo metabólico.

	Grupo 1	Grupo 2	p-value
N	132	37	
IG início da insulinoterapia	29,55 ± 5,057	28,85 ± 6,44	0,773
Nº tomas insulina/por dia (média±DP)	2,29 ± 1,52	3,03 ± 1,86	0,027
Dose insulina/por dia (média±DP)	33,59 ± 27,67	47,50 ± 36,32	0,020

IG – idade gestacional

to tinha outras nacionalidades (Grupo 2, n=191), Quadro I. Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas no que concerne a idade materna, obesidade, história familiar de DM, aumento ponderal na gravidez (Quadro

**Quadro V** - Complicações maternas, obstétricas e fetais nos dois grupos, de acordo com a nacionalidade materna.

	Grupo 1	Grupo 2	p-value
Complicações hipertensivas (%)	7,5	4,2	0,105
Hidrâmnios (%)	0,8%	3,2%	0,012
MFIU (%)	0,1%	0,5%	0,372
Parto por cesariana (%)	41,2	48,2	0,045
IG parto – semanas (média ± DP)	38,32 ± 1,69	38,57 ± 1,40	0,057
Macrossomia fetal [>4000g] (%)	7,0	15,2%	<0,001
RN grande para IG (%)	7,9	17,3	<0,001
Peso RN (g)	3248 ± 546	3482 ± 537	<0,001
Admissão UCIN (%)	1,9	2,1	0,875
Hipoglicémia neonatal (%)	2,3	2,1	0,847
Hiperbilirrubinémia (%)	7,7	8,4	0,746
SDR (%)	2,2	1,6	0,589

IG-idade gestacional, MFIU-morte fetal, RN-recém-nascido, UCIN-Unidade de cuidados intensivos neonatais, SDR- Síndrome de dificuldade respiratória.

II). No entanto, a escolaridade média, paridade e antecedentes obstétricos de DG ou macrossomia fetal foram significativamente diferentes entre os grupos.

Embora os dois grupos fossem comparáveis relativamente à IG no diagnóstico de DG, à necessidade de tratamento com insulina e à IG no início da terapêutica farmacológica, no Grupo 2 verificou-se um valor médio de HbA1c mais elevado (4,92 ± 1,13 vs 5,02 ± 1,21, p=0,001) (Quadro III), um maior número de tomas diárias de insulina (2,29 ± 1,52 vs 3,03 ± 1,86, p=0,027), bem como uma maior dose diária total de insulina (33,59 ± 27,67 vs 47,50 ± 36,32, p=0,020) (Quadro IV).

A percentagem de hidrâmnios (0,8% vs 3,2%, p=0,012), MFIU (0,1% vs 0,5%, p=0,372), parto por cesariana (41,2% vs 48,2%, p=0,045) e macrossomia fetal (7,0% vs 15,2%, p<0,001) foi maior no Grupo 2. O peso ao nascer e a percentagem de GIG foram também significativamente maiores no mesmo grupo, 3248 ± 546 vs 3482 ± 537, p<0,001 e 7,9% vs 17,3%, p<0,001, respectivamente. Não se encontraram diferenças significativas para complicações hipertensivas, IG parto, índice de Apgar, internamento em UCIN, hipoglicémia e hiperbilirrubinémia neonatal e SDR (Quadro V).

Setenta e seis por cento das mulheres realizaram a PTGO com 75g de glicose para reclassificação da diabetes gestacional, 6 e a 8 semanas pós-parto. Não se verificaram diferenças significativas entre os grupos nesta prova de reclassificação (Quadro VI).

## DISCUSSÃO

Diversos estudos publicados na literatura documentam um risco aumentado de DG em mulheres de raça asiática. No entanto o motivo para a incidência aumentada desta patologia neste grupo de mulheres não está ainda completamente esclarecido <sup>(1,26)</sup>. O nosso estudo veio demonstrar que para

**Quadro VI** - Resultado da prova de tolerância à glicose oral com 75g de glicose, 6-8 semanas pós-parto.

	Grupo 1	Grupo 2	p-value
<b>N (%)</b>	556 (76,2)	152 (79,6)	
<b>Glicemia em jejum (média±DP)</b>	89,7 ± 10,97	90,26 ± 12,77	0,922
<b>Glicemia 120' (média±DP)</b>	102,0 ± 31,49	105,0 ± 31,48	0,197
<b>Diabetes mellitus (%)</b>	1,9	3,3	
<b>Anomalia da tolerância à glicose (%)</b>	7,4	5,3	
<b>Anomalia da glicemia em jejum (%)</b>	1,8	4,0	0,218
<b>Sem alterações (%)</b>	88,9	87,4	

além do risco de desenvolver DG, a nacionalidade materna influencia também os resultados obstétricos e perinatais das gestações afectadas.

Em termos etiológicos a DG parece resultar de uma combinação entre predisposição genética para diabetes e uma resistência aumentada à insulina associada a diminuição da sensibilidade periférica à acção da mesma, resultantes das hormonas produzidas na placenta. Desta forma, em mulheres com uma baixa capacidade secretora de insulina ou com uma resistência periférica basal aumentada, a gravidez cursa com uma síndrome hiperglicémica semelhante à DM tipo 2 – a DG<sup>(4,10,26)</sup>.

A raça é um factor de risco para diabetes particularmente interessante porque, para além das possíveis diferenças genéticas, as diferenças culturais e socioeconómicas podem contribuir para a ocorrência de complicações gestacionais<sup>(1,26)</sup>.

O nosso estudo mostra que em dois grupos comparáveis, com idade materna, prevalência de obesidade materna, história de DM em familiar de 1º grau, aumento ponderal na gravidez, IG no diagnóstico de DG ou necessidade de instituir insulino-terapia semelhantes:

- 1- Se verifica uma maior incidência de hidrâmnios, macrosomia fetal e parto por cesariana no grupo de mulheres de nacionalidade não-portuguesa.
- 2- O controlo metabólico na gravidez foi significativamente diferente, apresentando o grupo de mulheres de nacionalidade não-portuguesa valores mais elevados de hemoglobina glicosilada e um requisito de mais administrações ou de maior dose diária de insulina para suplantar as necessidades.
- 3- Não foram demonstradas diferenças com significado estatístico na prova de reclassificação da DG.

Estes três pontos levam-nos a pensar que independentemente do controlo metabólico prévio à gravidez ou imediatamente após o parto, é no decurso da gravidez que factores decorrentes ou associados à raça/nacionalidade materna desempenham um papel essencial. Surgem assim dúvidas sobre se estaremos perante factores placentares de insulino-resistência dependentes da raça/nacionalidade, ou se as diferenças encontradas serão dependentes dos factores culturais da educação nutricional e dos hábitos alimentares, ou se resultarão de uma combinação de ambos.

Este trabalho não consegue ainda explicar a etiopatogenia das diferenças encontradas entre os grupos, pelo que é necessária a realização de estudos complementares.

Uma maior compreensão dos factores multiculturais e a adequação dos cuidados perinatais às diferentes situações sócio-económicas poderá permitir melhores resultados obstétricos e perinatais.

## BIBLIOGRAFIA

1. Anna, V, van der Ploeg, HP, Cheung, NW, et al. Sociodemographic correlates of the increasing trend in prevalence of gestational diabetes mellitus in a large population of women between 1995 and 2005. *Diabetes Care*. 2008; 31: 2288.
2. Dabelea, D, Snell-Bergeon, JK, Hartsfield, CL, et al. Increasing prevalence of gestational diabetes mellitus (GDM) over time and by birth cohort: Kaiser Permanente of Colorado GDM Screening Program. *Diabetes Care*. 2005; 28: 579.
3. Getahun, D, Nath, C, Ananth, CV, et al. Gestational diabetes in the United States: temporal trends 1989 through 2004. *Am J Obstet Gynecol*. 2008; 198: 525.e1.
4. Toulis, KA, Goulis, DG, Kolibianakis, EM, et al. Risk of gestational diabetes mellitus in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and a meta-analysis. *Fertil Steril*. 2009; 92: 667.
5. Glueck, CJ, Wang, P, Kobayashi, S, et al. Metformin therapy throughout pregnancy reduces the development of gestational diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2002; 77: 520.
6. Begum, MR, Khanam, NN, Quadir, E, et al. Prevention of gestational diabetes mellitus by continuing metformin therapy throughout pregnancy in women with polycystic ovary syndrome. *J Obstet Gynaecol Res*. 2009; 35: 282.
7. American College of Obstetricians and Gynecologists. Gestational Diabetes. ACOG practice bulletin #30, American College of Obstetricians and Gynecologists, Washington, DC 2001.
8. Kjos, SL, Leung, A, Henry, OA, et al. Antepartum surveillance in diabetic pregnancies: predictors of fetal distress in labor. *Am J Obstet Gynecol*. 1995; 173: 1532.
9. Landon, MB, Gabbe, SG. Antepartum fetal surveillance in gestational diabetes mellitus. *Diabetes*. 1985; 34 Suppl 2: 50.
10. Gabbe, SG, Mestman, JG, Freeman, RK, et al. Management and outcome of class A diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol*. 1977; 127: 465.
11. HAPO Study Cooperative Research Group, Metzger, BE, Lowe, LP, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med*. 2008; 358: 1991.
12. Crowther, CA, Hiller, JE, Moss, JR, et al. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med*. 2005; 352: 2477.
13. Kwik, M, Seeho, SK, Smith, C, et al. Outcomes of pregnancies affected by impaired glucose tolerance. *Diabetes Res Clin Pract*. 2007; 77: 263.
14. Garner, P, Okun, N, Keely, E, et al. A randomized controlled trial of strict glycemic control and tertiary level obstetric care versus routine obstetric care in the management of gestational diabetes: a pilot study. *Am J Obstet Gynecol*. 1997; 177: 190.
15. Girz, BA, Divon, MY, Merkat, IR. Sudden fetal death in women with well-controlled, intensively monitored gestational diabetes. *J Perinatol*. 1992; 12: 229.
16. Aberg, A, Rydhström, H, Källén, B, Källén, K. Impaired glucose

- tolerance during pregnancy is associated with increased fetal mortality in preceding sibs. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1997; 76: 212.
17. Dudley, DJ. Diabetic-associated stillbirth: incidence, pathophysiology, and prevention. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2007; 34: 293.
  18. Casey, BM, Lucas, MJ, McIntire, DD, Leveno, KJ. Pregnancy outcomes in women with gestational diabetes compared with the general obstetric population. *Obstet Gynecol.* 1997; 90: 869.
  19. Yogeve, Y, Xenakis, EM, Langer, O. The association between preeclampsia and the severity of gestational diabetes: the impact of glycemic control. *Am J Obstet Gynecol.* 2004; 191: 1655.
  20. Innes, KE, Wimsatt, JH, McDuffie, R. Relative glucose tolerance and subsequent development of hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2001; 97: 905.
  21. Joffe, GM, Esterlitz, JR, Levine, RJ, et al. The relationship between abnormal glucose tolerance and hypertensive disorders of pregnancy in healthy nulliparous women. *Calcium for Preeclampsia Prevention (CPEP) Study Group. Am J Obstet Gynecol.* 1998; 179: 1032.
  22. Carpenter, MW. Gestational diabetes, pregnancy hypertension, and late vascular disease. *Diabetes Care.* 2007; 30 Suppl 2: S246.
  23. Yogeve, Chen, Hod, Coustan, Oats, McIntyre, et al. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) study: preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2010; 202: 255.e1.
  24. Blank, A, Grave, GD, Metzger, BE. Effects of gestational diabetes on perinatal morbidity reassessed. Report of the International Workshop on Adverse Perinatal Outcomes of Gestational Diabetes Mellitus, December 3-4, 1992. *Diabetes Care.* 1995; 18: 127.
  25. Hod, M, Merlob, P, Friedman, S, et al. Gestational diabetes mellitus. A survey of perinatal complications in the 1980s. *Diabetes.* 1991; 40 Suppl 2: 74.
  26. Caughey AB, Cheng YW, Scotland NE, et al. Maternal and paternal race/ethnicity are both associated with gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol.* 2010; 202: 616.e1-5.

